



Bibliographic data: CN 1634116 (A)

Stavudine sustained release tablet and its preparing process

Publication date: 2005-07-06
Inventor(s): GAO JIE [CN]; AN XIAOXIA [CN]; LOU WEI [CN] +
Applicant(s): NORTHEAST GENERAL PHARMACEUTIC [CN] +
Classification:
 international: A61K31/7072; A61K9/22; A61P31/18; (IPC1-7): A61K31/7072;
 -European:
Application number: CN20041087658 20041124
Priority number (s): CN20041087658 20041124
Also published as: • CN 100548309 (C)

Abstract of CN 1634116 (A)

The invention relates to stavudine sustained release tablet and its preparing process, wherein the epicuticle comprises Stavudine and gel matrix core as medicinal adjuvant, the weight ratio of the Stavudine and gel matrix core is 1 : 0.68-2.32. The preparing process comprises the steps of making core and dressing.

Last updated: 26.04.2011 Worldwide Database 5.7.22; 92p

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/7072

A61K 9/22

A61P 31/18



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410087658.7

[43] 公开日 2005年7月6日

[11] 公开号 CN 1634116A

[22] 申请日 2004.11.24

[74] 专利代理机构 沈阳智龙专利事务所

[21] 申请号 200410087658.7

代理人 宋铁军

[71] 申请人 东北制药总厂

地址 110026 辽宁省沈阳市铁西区重工北街
37号

[72] 发明人 高洁 安晓霞 娄威 王虹
高峦 王健颖 韩俊雁 岳静

权利要求书2页 说明书8页

[54] 发明名称 司他夫定缓释片剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种核苷类逆转录酶抑制剂，具体地说是涉及司他夫定缓释片剂及其制备方法。其特征在于在外层缓释薄膜衣内的成分是由司他夫定和作为药用辅料的凝胶骨架片芯组成，其中所含司他夫定与药用辅料的凝胶骨架片芯重量比为1:0.68-2.32。其制备方法包括制片芯，包衣等；本发明的目的在于解决现有的司他夫定缓释剂型制造设备、工艺复杂，一般制剂厂难于制造等方面所存在的问题。该片剂制造方法是将本领域所公知的凝胶骨架缓释技术和薄膜包衣缓释技术进行了结合，避免单一使用时各自存在的缺陷，提高了患者的用药安全性。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

- 1、一种司他夫定缓释片剂，它包括有司他夫定和外层缓释薄膜衣，其特征在于在外层缓释薄膜衣内的成分是由司他夫定和作为药用辅料的凝胶骨架片芯组成，其中所含司他夫定与药用辅料的凝胶骨架片芯重量比为 1: 0.68-2.32。
- 2、根据权利要求 1 所述的司他夫定缓释片剂，其特征在于：所述的药用辅料除包括羟丙甲纤维素和/或乙基纤维素和/或聚羧乙烯类和/或海藻酸的可溶性和/或不溶性盐类和/或其他起缓释作用的辅料外，还包括片剂成型辅料，如填充剂、粘合剂、润滑剂、膜材料，其中填充剂为乳糖、微晶纤维素、淀粉、蔗糖、甘露醇、滑石粉、二氧化硅；粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲纤维素、淀粉浆、水、无水乙醇、各种浓度的乙醇-水溶液；润滑剂为硬脂酸、硬脂酸镁、滑石粉、淀粉、石蜡；膜材料为聚乙烯醇、或含羟丙甲纤维素或羟乙甲纤维素或乙基纤维素的乙醇或丙酮等有机溶液，或由上述材料制成的水分散体，如乙基纤维素水分散体、丙烯酸树脂水分散体。
- 3、根据权利要求 2 所述的司他夫定缓释片剂，其特征在于：药用辅料也包括为改善膜材料成膜性能所必须的各种增塑剂，如聚乙二醇、苯二甲酸二甲酯、癸二酸二丁酯。
- 4、根据权利要求 2 所述的司他夫定缓释片剂，其特征在于：所述的药用辅料之一优选羟丙甲纤维素，其用量是司他夫定重量的 20-70%；药用辅料之二填充剂优选乳糖和微晶纤维素，其用量分别为司他夫定重量的 20-75%；药用辅料之三，润滑剂优选硬脂酸镁，其用量是司他夫定重量的 1%-3%；药用辅料之四，粘合剂优选淀粉，其用量是司他夫定重量 5%-10%。

5、根据权利要求 2 所述的司他夫定缓释片剂，其特征在于：所述的缓释薄膜衣
优选材料之一为羟丙甲纤维素；优选材料之二为乙基纤维素；优选材料之三为癸
二酸二丁酯；优选材料之四是体积浓度为 85%的乙醇；其重量比为 1: 1.8-2.2:
0.35-0.4: 37.4-40。

6、一种司他夫定缓释片剂的制备方法，其特征在于采用如下操作步骤：

(1)制片芯；

①司他夫定粉碎后过 100 目筛；乳糖、微晶纤维素、硬脂酸镁、羟丙基甲基纤维
素直接过 80 目筛备用；

②淀粉制成 4%淀粉浆；

③称取处方量司他夫定、乳糖、微晶纤维素，置流化制粒机内，开启风机，物料
呈适宜流化状态，喷入淀粉浆流化制粒；

④干颗粒加入处方量羟丙基甲基纤维素、硬脂酸镁，20 目筛整粒后，压片；

⑤片芯检验合格后，置 40℃烘箱预热 2 小时备用；

(2)包衣；

①取羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、癸二酸二丁酯，搅拌下加入到 85%乙醇中，
持续搅拌约 2 小时；

②取预热的片芯置包衣锅内，用步骤①所制包衣液喷雾包衣，调节进风温度及锅
转速、喷雾速度及压力，使成膜均匀，增重在 8%以上。

司他夫定缓释片剂及其制备方法

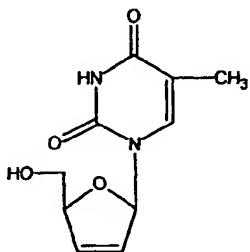
一、技术领域：

本发明涉及一种核苷类逆转录酶抑制剂，具体地说是涉及司他夫定缓释片剂及其制备方法。

二、背景技术：

司他夫定（Stavudine, D4T）是一种已经获得多国批准上市的核苷类逆转录酶抑制剂，单独或联合用药，用于治疗人类免疫缺陷病毒（HIV）感染及艾滋病或艾滋病相关征候群。其化学名及结构式如下：

化学名：2, 3-双脱氢-3-脱氧胸苷，结构式：



分子式： $C_{10}H_{12}N_2O_4$ ，分子量：224.21。

普通的司他夫定制剂是一种胶囊剂，按患者的体重不同，每日剂量 30~100mg，分两次服用。现阶段艾滋病治疗比较有效的方法是“鸡尾酒”疗法，即多种不同作用机理的抗 HIV 病毒药联合使用。尽可能的简化用药方案，可以提高病人用药的顺应性。司他夫定在胃肠道有良好的吸收，这也是制备其缓释制剂的先决条件。

美国百时美施贵宝制药公司“含有司他夫定的缓释微球”在中国申请了专利

(CN14207774A)，它是采用挤出-成球方法制备的一种硬胶囊制剂，可以提供大约 24 小时的血药浓度。专利中描述的持续释放微球，包括微丸挤出、滚圆、筛选的制备过程，必须有特殊的设备条件才能实施，因此一般制剂厂难于开展此项工作。

三、发明内容：

本发明提供一种采用制药厂片剂通用设备即可制备的司他夫定缓释片剂，其目的在于解决现有的司他夫定缓释剂型制造设备、工艺复杂，一般制剂厂难于等方面所存在的问题。

一种司他夫定缓释片剂，它包括有司他夫定和外层缓释薄膜衣，其特征在于在外层缓释薄膜衣内的成分是由司他夫定和作为药用辅料的凝胶骨架片芯组成，其中所含司他夫定与药用辅料的凝胶骨架片芯重量比为 1: 0.68-2.32。

所述的药用辅料除包括羟丙甲纤维素和/或乙基纤维素和/或聚羧乙烯类和/或海藻酸的可溶性和/或不溶性盐类和/或其他起缓释作用的辅料外，还包括片剂成型辅料，如填充剂、粘合剂、润滑剂、膜材料，其中填充剂为乳糖、微晶纤维素、淀粉、蔗糖、甘露醇、滑石粉、二氧化硅；粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲纤维素、淀粉浆、水、无水乙醇、各种浓度的乙醇-水溶液；润滑剂为硬脂酸、硬脂酸镁、滑石粉、淀粉、石蜡；膜材料为聚乙烯醇、或含羟丙甲纤维素或羟乙甲纤维素或乙基纤维素的乙醇或丙酮等有机溶液，或由上述材料制成的水分散体，如乙基纤维素水分散体(Aquacoat, Sulease)、丙烯酸树脂水分散体(Eudragit NE30D, Eudragit RS , Eudragit RL)。

药用辅料也包括为改善膜材料成膜性能所必须的各种增塑剂，如聚乙二醇、苯二甲酸二甲酯、癸二酸二丁酯。

所述的药用辅料之一优选羟丙甲纤维素，其用量是司他夫定重量的 20-70%；药用辅料之二填充剂优选乳糖和微晶纤维素，其用量分别为司他夫定重量的 20-75%；药用辅料之三，润滑剂优选硬脂酸镁，其用量是司他夫定重量的 1%-3%；药用辅料之四，粘合剂优选淀粉，其用量是司他夫定重量 5%-10%。

所述的缓释薄膜衣优选材料之一为羟丙甲纤维素；优选材料之二为乙基纤维素；优选材料之三为癸二酸二丁酯；优选材料之四是体积浓度为 85%的乙醇；其重量比为 1: 1.8-2.2: 0.35-0.4: 37.4-40。

一种司他夫定缓释片剂的制备方法，其特征在于采用如下操作步骤：

(1)制片芯：

①司他夫定粉碎后过 100 目筛；乳糖、微晶纤维素、硬脂酸镁、羟丙基甲基纤维素直接过 80 目筛备用；

②淀粉制成 4%淀粉浆；

③称取处方量司他夫定、乳糖、微晶纤维素，置流化制粒机内，开启风机，物料呈适宜流化状态，喷入淀粉浆流化制粒；

④干颗粒加入处方量羟丙基甲基纤维素、硬脂酸镁，20 目筛整粒后，压片；

⑤片芯检验合格后，置 40℃烘箱预热 2 小时备用；

(2)包衣：

①取羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、癸二酸二丁酯，搅拌下加入到 85%乙醇中，持续搅拌约 2 小时；

②取预热的片芯置包衣锅内，用步骤①所制包衣液喷雾包衣，调节进风温度及锅转速、喷雾速度及压力，使成膜均匀，增重在 8%以上。

该片剂制造方法是将本领域所公知的凝胶骨架缓释技术和薄膜包衣缓释技

术进行了结合，避免单一使用时各自存在的缺陷。比如凝胶骨架缓释对于易溶于水的药物来说，即使缓释材料的使用量达到 50%以上，也很难达到控制药物的释放在 24 小时左右；而薄膜包衣缓释的最大问题是一旦有某个局部包衣出现成膜不均匀（这在工业化生产中是很难避免的），就将引起药物的“突释”，甚至造成严重的不良反应。而本发明的缓释片剂可以在大约 24 小时内提供有效的司他夫定血药浓度，稳定性实验考查也表明制备的样品在规定的条件下质量稳定。

采用本发明工艺方法制备的片剂，可以保证司他夫定在制粒过程中的稳定，而无须另外添加辅料。同缓释微球相比，缓释薄膜包衣存在的最大问题就是“突释”，“突释”会产生药量过大，引发毒副作用，特别是对于司他夫定这样水溶性好的药物来说，这种危险就更大。本发明由于在片芯中加入了一定量的亲水凝胶材料——羟丙甲纤维素（HPMC），可使片芯遇水形成的凝胶状态，在通常的崩解测试条件下保持 3 小时以上，大大减少了因包衣成膜不均药物“突释”的几率，提高了患者的用药安全性。

四、具体实施方式：

实施例 1

1. 片芯处方	原料	投料量	重量比
	司他夫定	50g	1
	乳糖	30g	
	微晶纤维素	20g	
	淀粉	3g	
	羟丙甲纤维素	20g	1.47
	硬脂酸镁	0.6g	
	制成	1000 片	

2. 片芯制备工艺

- (1) 将司他夫定粉碎后过 100 目筛。乳糖、微晶纤维素、硬脂酸镁、羟丙甲纤维素直接过 80 目筛备用。
- (2) 将淀粉制成 4% 淀粉浆备用。
- (3) 称取处方量司他夫定、乳糖、微晶纤维素，置流化制粒机内。开启风机使物料呈宜流化状态，喷入淀粉浆流化制粒。
- (4) 干颗粒加入处方量羟丙甲纤维素、硬脂酸镁，20 目筛整粒，压片。
- (5) 片芯检验合格后，置 40℃ 烘箱预热 2h 备用。

3. 包衣处方

原料	投料量	重量比
羟丙甲纤维素	4.7g	1
乙基纤维素	8.8g	1.87
癸二酸二丁酯	1.75g	0.37
85%乙醇	180g	38.3

4. 包衣工艺

- (1) 取羟丙甲纤维素、乙基纤维素、癸二酸二丁酯，搅拌下加入到 85% 乙醇中，持续搅拌约 2 小时。
- (2) 取预热的片芯置包衣锅内，用 7 所制包衣液喷雾包衣，调节进风温度及锅转速、喷雾速度及压力，使成膜均匀，增重在 8%。
- (3) 包衣完毕，取出包衣片，置 40℃ 烘箱内继续干燥 4h。检验后包装。

实施例 2

1. 片芯处方

原料	投料量	重量比
司他夫定	50g	1
乳糖	37.5g	
微晶纤维素	37.5g	
淀粉	5g	
羟丙甲纤维素	35g	
硬脂酸镁	1.0g	

制成 1000 片

2. 片芯制备工艺：具体步骤如实例 1 中的 2。

3. 包衣处方

原料	投料量	重量比
羟丙甲纤维素	4.7g	1
乙基纤维素	8.46g	1.80
癸二酸二丁酯	1.64g	0.35
85%乙醇	176g	37.4

4. 包衣工艺：具体步骤如实例 1 中的 4。

实施例 3

1. 片芯处方

原料	投料量	重量比
司他夫定	50g	1
乳糖	10g	
微晶纤维素	10g	
淀粉	2.5g	
羟丙甲纤维素	10g	
硬脂酸镁	1.5g	

制成 1000 片

2. 片芯制备工艺

具体步骤如实例 1 中的 2。

3. 包衣处方

原料	投料量	重量比
羟丙甲纤维素	4.7g	1
乙基纤维素	10.34g	2.2
癸二酸二丁酯	1.88g	0.4
85%乙醇	188g	40

4. 包衣工艺

具体步骤如实例 1 中的 4。

实施例 4

其他条件同例 1，不同之处在于片芯原料乳糖由蔗糖替代。

实施例 5

其他条件同例 1，不同之处在于包衣原料羟丙甲纤维素由羟丙基纤维素替代。

实施例 6

其他条件同例 2，不同之处在于（1）片芯原料微晶纤维素由淀粉替代；

（2）包衣原料乙醇/水由丙酮/水替代。

对本发明制备的司他夫定缓释片进行了外观、脆碎度等片剂指标的测试，并对样品的释放度、稳定性等进行了实验考察，其结果如下：

（见下页列表）

实 施 例	片芯		包衣片释放度%				稳 定 性 (40℃、75%RH, 杂质%)		
	外 观	脆 碎 度	2H	4H	8H	24H	1月	2月	3月
1	白色	0.23	21.36	45.23	82.96	99.05	0.26	0.31	0.32
2	白色	0.31	19.25	42.36	78.36	100.01	0.28	0.30	0.33
3	白色	0.25	25.36	48.57	86.42	99.65	0.24	0.29	0.32
4	白色	0.22	23.16	39.89	78.96	98.24	0.27	0.31	0.35
5	白色	0.24	20.35	43.28	84.16	102.31	0.22	0.29	0.34
6	白色	0.35	24.82	47.53	85.24	102.29	0.29	0.30	0.34

从上述结果不难看出：按本发明的实施例实施，制备的司他夫定缓释片，均有较好的释放度，在通常的稳定性考察条件下，活性成分无明显变化，其降解产物—有关物质项也没有明显增加，符合相关质量标准要求（杂质限量为 2%以下）。

将实施例 1 制备的缓释片和常规释放胶囊制剂分别进行了动物体内药代动力学研究，其结果表明：本发明制备的司他夫定缓释片剂能够在 24 小时内持续释放，相对于常规释放胶囊制剂的生物利用度为 108.06%，经方差分析和双单侧检测，两者生物等效。最大血药浓度 C_{max} 和达峰时间 T_{max} 有显著差异。